

TERAPÊUTICA ANTI-VEGF NO EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Dissertação | Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Estudante

Nome Completo: Tiago António Almeida
Costa

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado
em Medicina

Orientador

Nome Completo: Vasco Miguel Paupério
Pinto Miranda

Grau académico: Licenciado em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar de
Oftalmologia

Coorientador

Nome Completo: Paulo Francisco de
Ancede Aires de Sousa Torres

Grau académico: Doutorado, Professor
Catedrático Convidado

Título profissional: Chefe de Serviço de
Oftalmologia

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-
313 Porto, Portugal

Porto, Junho 2015

Agradecimentos

Ao Dr. Vasco Miranda pela orientação desta tese de mestrado, de uma forma clara e assertiva, pela disponibilidade demonstrada para responder às minhas dúvidas e pela ajuda fundamental na pesquisa de bibliografia necessária;

À Ana Sílvia Orange por todo o apoio e dedicação;

Aos meus pais e irmã por tudo.

Esta tese foi escrita em conformidade com o novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa.

Resumo

Introdução: A Retinopatia Diabética é uma das principais causas de morbidade em doentes com Diabetes Mellitus, sendo a causa mais comum de perda de visão nos indivíduos em idade laboral. Esta pode ser classificada consoante a presença ou ausência de neovascularização retiniana, mas a alteração que mais frequentemente afeta a visão é o Edema Macular Diabético. Na última década, o uso intra-ocular de agentes biológicos anti-VEGF têm mudado o paradigma de tratamento do edema macular diabético, modificando substancialmente o prognóstico visual destes doentes.

Objetivos: Rever a literatura sobre a classificação, fisiopatologia e epidemiologia da retinopatia diabética e analisar o modo de ação, eficácia, riscos e benefícios das terapêuticas disponíveis no tratamento do Edema Macular Diabético, com particular destaque para os agentes biológicos anti-VEGF.

Desenvolvimento: A lesão crónica da barreira hemato-retiniana origina acumulação de fluido e constituintes plasmáticos intra-retinianos e subsequente disfunção retiniana. Quando isto ocorre na área responsável pela visão central, designa-se Edema Macular Diabético e é a causa mais comum de perda visual nestes doentes. Outro mecanismo importante na fisiopatologia desta doença é a Neovascularização e ambos estão associados com a libertação de diversos fatores de crescimento, sendo o mais importante o fator de crescimento endotelial vascular. A terapêutica dirigida a esses fatores levou a uma melhoria significativa da acuidade visual e da qualidade de vida destes doentes, suplantando os tratamentos previamente disponíveis.

Conclusão: Os agentes anti-VEGF são mais eficazes e menos lesivos para o tecido retiniano que os tratamentos anteriormente disponíveis para o Edema Macular Diabético. Apesar de haverem vários agentes anti-VEGF disponíveis no mercado, as diferenças entre indicações terapêuticas, dosagens e frequência de administração nos diferentes estudos dificultam a sua comparação e o pooling de dados, impedindo até à data a criação de orientações terapêuticas universais.

Palavras-Chave

Diabetes Mellitus; Retinopatia Diabética; Edema Macular Diabético; Fator de Crescimento Endotelial Vascular; Terapêutica anti-VEGF; Custo-Benefício tratamento anti-VEGF; Ranibizumab; Bevacizumab; Aflibercept.

Abstract

Introduction: Diabetic Retinopathy is one of the main causes of morbidity in patients with Diabetes Mellitus and the most common cause of visual loss in working age individuals. It can be classified according to the presence or absence of retinal neovascularization, but the most frequent alteration that affects sight is the Diabetic Macular Oedema. Over the last decade, the intraocular use of anti-VEGF biological agents has changed the paradigm for the treatment of diabetic macular oedema and substantially changed the visual prognosis for these patients.

Objectives: To review the literature on the classification, physiology and epidemiology of diabetic retinopathy and analyse the mode of action, efficacy, risks and benefits of available therapeutic options for the treatment of Diabetic Macular Oedema, with particular interest on the use of anti-VEGF biological agents.

Development: The chronic lesion of the blood-retinal barrier originates fluid accumulation and intraretinal plasmatic constituents and subsequent retinal dysfunction. Whenever this occurs in the area responsible for central vision, it is called Diabetic Macular Oedema and it is the most common cause of vision loss in these patients. Neovascularization is another important pathophysiological mechanism of this disease. Both are associated with the release of several growth factors, the most important being the vascular endothelial growth factor. Anti-VEGF therapy has led to a significant improvement of visual sharpness and quality of life of these patients, surpassing the previously available treatments.

Conclusion: Anti-VEGF agents are more effective and less damaging to the retinal tissue than the previously available treatments for Diabetic Macular Oedema. Although there are several anti-VEGF agents available on the market the differences in clinical criteria, dosage and frequency of administration in different studies impair data comparison and pooling, and subsequent elaboration of universal therapeutic guidelines.

Keywords

Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy; Diabetic Macular Oedema; Vascular Endothelial Growth Factor; Anti-VEGF Therapy; Cost-Effectiveness anti-VEGF Treatment; Ranibizumab; Bevacizumab; Aflibercept.

Glossário

ACD - Appraisal Consultation Document
ARN – Ácido Ribonucleico
BHR - Barreira-Hemato-Retiniana
BHRe - Barreira-Hemato-Retiniana externa
BHRi - Barreira-Hemato-Retiniana interna
CPK - Proteína C Quinase
DM - Diabetes Mellitus
DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DMG - Diabetes Gestacional
DO - Disco Ótico
EGF - Fator de Crescimento Epidérmico
EM - Edema Macular
EMD - Edema Macular Diabético
EPR - Epitélio Pigmentar da Retina
EUA - Estados Unidos da América
HbA1c - Hemoglobina Glicada A1c
HIF- α - Fator de Transcrição α Induzido pela Hipóxia
ICAM-1 - Molécula de Adesão Intercelular tipo 1
IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IGF-1 - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL-1 β - Interleucina 1 β
JA - Junções Apertadas
IRMA - Anomalias Microvasculares Intraretinianas

logMAR - Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução
NICE - United Kingdom's Institute for Clinical Excellence
NV - Neovascularização
OCT - tomografia de Coerência Ótica
ON - Óxido Nítrico
ORP 150 - Proteína Reguladora de Oxigénio 150
PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PLGF - Fator de Crescimento Placentário
PRP - Fotocoagulação Panretiniana
QALY - Qualidade da Vida Ajustada a Idade
RD - Retinopatia Diabética
RDNP - Retinopatia Diabética Não Proliferativa
RDP - Retinopatia Diabética Proliferativa
TGF- β - Fator de Crescimento Transformador β
TNF- α - Fator Necrose Tumoral α
USFDA - US Food and Drug Administration
VADT - Veterans Affairs Diabetes Trial
VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR - Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular
ZO-1 - Proteína Zónula Occludens 1

Índice	
Palavras-Chave	III
Abstract	IV
Keywords	IV
Glossário	5
Diabetes Mellitus	7
RETINOPATIA DIABÉTICA.....	8
Epidemiologia	8
Fatores de Risco	9
Rastreio	10
Condições necessárias para uma visão normal.....	11
Fisiopatologia.....	12
Papel do VEGF na fisiopatologia da RD.....	13
Classificação	15
Tratamento	16
<i>Tratamento da RDNP</i>	16
<i>Tratamento da RDP</i>	16
<i>Tratamento do EMD</i>	17
Tratamento anti-VEGF.....	17
Outros tratamentos	20
Custo/Benefício	22
Conclusão	24
Bibliografia	25
Anexos - Quadros.....	30
Anexos – Imagens	38

Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica secundária a alterações na secreção e/ou na ação da insulina endógena produzida nas células β pancreáticas⁽¹⁾.

Atualmente, afeta aproximadamente 382 milhões de pessoas a nível mundial e estima-se que em 2035 serão 592 milhões⁽²⁾, tornando-se a principal causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial⁽¹⁾. Nos EUA, a DM é a principal causa de doença renal terminal, de amputações dos membros inferiores de causa não traumática e de perda da visão em adultos⁽¹⁾. Em 2012, 7.3% da população portuguesa tinha sido diagnosticada com DM, estimando-se que a prevalência real fosse de 12.9%⁽³⁾.

De acordo com o mecanismo fisiopatológico, podemos classificar a DM em duas categorias: a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e a de tipo 2 (DM2).

Na DM1 existe uma deficiência de insulina quase absoluta, ou mesmo absoluta, devido à destruição das células β pancreáticas. Quando a destruição é mediada por células T do sistema imunitário estamos perante DM1 tipo A⁽¹⁾. Quando não se observa nenhum sinal de autoimunidade e não existe nenhuma outra causa conhecida para a destruição das células β pancreáticas, dizemos que estamos perante DM1 tipo B⁽¹⁾. Estas duas entidades, no seu conjunto, constituem cerca de 5 a 10% de todos os casos de DM, sendo a forma mais comum em idade pediátrica⁽¹⁾.

Na DM2 existem graus variáveis de deficiência e de resistência da insulina e aumento da produção de glicose⁽¹⁾, correspondendo a 90% da população diabética. Apesar de muito mais prevalente em adultos, a incidência em crianças e adolescentes tem vindo a aumentar devido à obesidade infantil crescente^(1, 4).

Quando a função pancreática da mulher grávida não é capaz de superar a ação das hormonas libertadas pela placenta e o consumo aumentado de energia para o crescimento do feto que resultam em hiperglicemia, estamos perante a Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)⁽¹⁾. Geralmente, desenvolve-se no 2º ou 3º trimestre da gestação e acomete cerca de 7% das mulheres grávidas⁽¹⁾. A DMG, geralmente resolve após o parto, mas mantém-se um risco acrescido de 35-60% de desenvolver DM nos próximos 10 a 20 anos e os descendentes têm maior probabilidade de desenvolver obesidade e perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e vida adulta⁽¹⁾.

RETINOPATIA DIABÉTICA

Epidemiologia

A DM pode cursar com diversas complicações, entre elas a Retinopatia Diabética (RD)^(1, 5). Trata-se de uma doença microvascular da retina, crónica e progressiva, sendo a principal causa de perda de visão entre os 20 e os 60 anos^(4, 6). A população diabética tem um risco 25 vezes superior de perda de visão comparativamente com a população não diabética⁽⁷⁾. As alterações que contribuem para a perda de visão na RD são primariamente o edema macular (EM)^(2, 4, 5, 8-10) e a isquemia retiniana.

Nos EUA, apenas metade dos 16 milhões de indivíduos diabéticos está diagnosticado com DM e apenas metade desses recebe cuidados oftalmológicos adequados⁽¹¹⁾. Estima-se que em Portugal metade dos diabéticos diagnosticados nunca foram observados por um oftalmologista e que a RD seja a complicação mais frequentemente identificada, sendo que 250.000 têm RD, 25.000 diminuição da acuidade visual e 13.000 perda total de visão de pelo menos 1 olho⁽¹²⁾. Todos os anos mais de 3.000 diabéticos perdem a visão de forma irreversível, sendo que 90% desses casos poderiam ser evitados com o bom controlo glicémico, tensional e dislipidémico e com o tratamento atempado da retinopatia⁽¹²⁾.

A prevalência global de RD e do EM Diabético (EMD), na população diabética, é de 34.6% e 6.8%, respetivamente⁽⁶⁾. Globalmente haverá cerca de 21 milhões de indivíduos com EMD⁽¹³⁾.

Em indivíduos com DM1 com 10-15 anos de duração da DM, cerca de 25 a 50% apresentam sinais de RD. Após 15 anos de doença, a percentagem de indivíduos com RD aumenta para 75-95% e após 30 anos é de 100%⁽¹⁴⁾. Nos indivíduos com DM2, cerca de 23% têm RDNP após 11-13 anos, 41% após 14-16 anos e 60% após 16 anos de DM⁽¹⁴⁾.

Aproximadamente 700.000 americanos têm RDP, com uma incidência anual aproximada de 65.000 indivíduos⁽¹⁵⁾. Nos indivíduos com DM1 raramente se desenvolve na primeira década de DM, mas a prevalência aumenta para 14-17% aos 15 anos⁽¹¹⁾.

Fatores de Risco

O risco de desenvolver RD aumenta não só com a duração da DM mas também com o mau controlo glicémico, o tipo de DM (mais no tipo 1), hipertensão, tabagismo, nefropatia, dislipidémia, gravidez e etnia^(1, 7, 16, 17) (quadro 1 em Anexo). Embora alguns fatores sejam fortemente preditivos do desenvolvimento e gravidade da RD, e o seu controlo seja importante para a sua prevenção, é difícil prever o desenvolvimento da RD em determinado indivíduo⁽¹⁸⁾.

Enquanto níveis baixos da hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) estão associados a um menor risco de desenvolvimento de RD e sua progressão, o bom controlo glicémico não garante que a RD não se desenvolva⁽²⁾. Diferentes estudos concluíram que a terapia intensiva com redução dos níveis de HbA_{1c} de 9,1% para 7,3% diminuiu o risco de progressão da RD em 76%, níveis de HbA_{1c} de 7,9% para 7% reduz 25% o risco de complicações microvasculares e que na redução da HbA_{1c} de 7,5% para 6,4% a necessidade de fotocoagulação ou vitrectomia na RDP diminuiu de 10,2% para 6,5% e a progressão reduz 42%⁽¹⁸⁾. A pioglitazona pode agravar o EMD, devendo ser evitada nestes doentes⁽¹⁸⁾.

Indivíduos com hipertensão arterial sistémica e DM concomitante têm maior risco de desenvolver EMD⁽¹⁹⁾. A taxa de progressão da RD e o risco de hemovítreo diminuem com valores de pressão arterial inferiores a 140/90 mmHg e inferiores 130 mmHg em indivíduos com retinopatia e nefropatia^(18, 20). Um estudo concluiu que, em indivíduos com DM1 sem RD de base, a RD *de novo* foi significativamente inferior quando tratados com inibidor da enzima de conversão da Angiotensina (IECA); por outro lado, em indivíduos com RD de base, não houve diferença na taxa de progressão da mesma⁽²¹⁾. No caso da DM2 não houve diferença na progressão, mas a regressão da RD ocorreu significativamente mais vezes no grupo medicado com IECA⁽²²⁾.

Um estudo mostrou que os indivíduos medicados com fenofibrato necessitaram de menos intervenções com fotocoagulação e a progressão da RD foi menor⁽¹⁷⁾.

Fármacos anti-agregantes plaquetários não parecem ter qualquer efeito benéfico no desenvolvimento ou progressão da RDP, hemovítreo, ou perda visual⁽²³⁾.

Apesar do tabagismo contribuir para o desenvolvimento de nefropatia na DM1, não existe uma associação clara entre o tabagismo e retinopatia⁽¹⁸⁾.

O Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) concluiu que a prevalência de RD moderada e grave era maior nos Hispânicos (36%) e Africanos Americanos (29%) do que nos não-Hispânicos brancos (22%)⁽²⁴⁾.

Rastreio

A maioria dos doentes que desenvolve RD só apresenta sintomas numa fase tardia da doença⁽⁷⁾. Devido à rápida taxa de progressão e ao benefício da terapia precoce é importante fazer o rastreio regular da RD. Esta patologia pode ser prevenida ou tratada precocemente se aplicados programas de monitorização adequados. Estima-se que os custos envolvidos no seu rastreio e tratamento precoce sejam apenas 5-10% do custo total associado à perda de visão induzida pela RD⁽¹²⁾.

Os métodos que podem ser utilizados são a fundoscopia midriática, fotografia estereoscópica de sete campos do fundo de olho e a fotografia do fundo de olho com uma câmara digital não midriática e de grande ângulo^(12, 25). A tomografia de coerência ótica é também uma ferramenta imprescindível para o estadiamento, determinação da indicação terapêutica e monitorização do efeito terapêutico dos fármacos administrados⁽¹²⁾. A angiografia com fluoresceína é ainda o melhor exame para detetar e estudar áreas de isquemia retiniana, particularmente a isquemia macular⁽¹²⁾.

Pelo fato da DM2 ser uma doença insidiosa, alguns doentes podem ter RD no momento do diagnóstico, daí ser recomendado a avaliação oftalmológica o mais breve possível⁽²⁶⁾ e rastreio anual. Em contraste, é invulgar um doente com DM1 com menos de 5 anos de evolução desenvolver RD com indicação terapêutica⁽⁷⁾. Por este motivo, em doentes com DM1 é recomendado o exame oftalmológico anual 5 anos após o diagnóstico⁽²⁴⁾.

Como a gravidez pode exacerbar a RD (17-70% dos indivíduos), as mulheres com DM que planeiam engravidar dever ser examinadas pelo oftalmologista trimestralmente até um ano após o parto, e aconselhadas sobre o risco de desenvolvimento/progressão da RD⁽¹⁸⁾. Mulheres que desenvolvem DM Gestacional não têm risco aumentado para RD⁽¹²⁾.

Condições necessárias para uma visão normal

O olho tem um sistema bioquimicamente estável ideal para o bom funcionamento das células responsáveis pela visão. Esse sistema é regulado pela barreira hemato-aquosa e a barreira hemato-retiniana (BHR)⁽²⁷⁾ que modulam o influxo de células pró-inflamatórias e proteínas potencialmente nocivas para a visão⁽²⁸⁾.

A BHR é constituída pelos componentes internos (BHRi) e externos (BHR_e)⁽²⁷⁾, e é essencial para a integridade estrutural e funcional da retina. É formada por uma camada única de células endoteliais interligadas por junções apertadas (JA) sobre a membrana basal, constituída por astrócitos, pericitos e células de Müller⁽²⁷⁾. As JA controlam a permeabilidade de difusão da camada endotelial^(16, 27), enquanto os pericitos estão em contacto com as células endoteliais mas não formam uma camada contínua⁽²⁷⁾. Estes têm propriedades contráteis, sendo os principais intervenientes no controlo da autorregulação do fluxo sanguíneo na retina⁽²⁷⁾. O objetivo da autorregulação é manter o fluxo nos tecidos durante as alterações das pressões de perfusão⁽²⁹⁾. Estudos recentes sugerem que agentes vasoativos derivados do endotélio vascular (endotelina-1, tromboxano A₂ e prostaglandina H₂ – vasoconstritores e o óxido nítrico – vasodilatador) também participam nessa autorregulação⁽²⁹⁾.

O epitélio pigmentar da retina (EPR) é importante na nutrição dos fotorreceptores, na eliminação dos produtos metabólicos e na manutenção da adesão da retina, sendo capaz de produzir uma enorme variedade de citocinas, entre elas, o fator derivado do epitélio pigmentar (anti-angiogénico) e o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A; pró-angiogénico)⁽²⁸⁾.

Quando há lesão da BHR ocorre aumento da permeabilidade vascular dos capilares com edema da retina e perda no equilíbrio entre as citocinas pró e anti-angiogénicas, um processo que pode culminar no desenvolvimento de neovascularização retiniana ou do disco ótico⁽²⁹⁾. As possíveis causas desta lesão incluem trauma mecânico, degeneração macular relacionada com a idade, doença vaso-oclusiva, doença coroideia, lesão criogénica, lesão induzida por fotocoagulação e retinopatia diabética (RD)⁽²⁸⁾. Na instalação aguda do dano da retina, os componentes celulares da retina neurosensorial, EPR e da coróide são ativados para conter a lesão e iniciar o processo de reparação que culmina frequentemente em perda irreversível de visão⁽²⁸⁾.

Fisiopatologia

A patogênese da RD está sob intensa investigação. Os aspectos morfológicos incluem a apoptose acelerada das células endoteliais vasculares e dos pericitos, espessamento da membrana basal, oclusão capilar e a disfunção da BHR que leva à perda das proteínas das JA, criação de canais transendoteliais, aumento do transporte vesicular, marginalização de leucócitos e perda do equilíbrio de Starling que levam ao EMD^(2, 6, 7). Está teorizado que o estado crônico de hiperglicemia resulta em alterações bioquímicas que, por sua vez, vão alterar a fisiologia normal da vasculatura da retina com consequente dano e isquemia⁽⁷⁾. As alterações vasculares que contribuem para o desenvolvimento da RD incluem a perda de pericitos, espessamento da membrana basal e disfunção endotelial. As alterações bioquímicas e hematológicas incluem a incapacidade de regulação do fluxo sanguíneo dos vasos da retina, acumulação de sorbitol nas células da retina, acumulação de produtos finais da glicosilação, ocorrência de microtrombos da retina e o dano causado por espécies reativas de oxigênio⁽⁷⁾.

As paredes dos capilares saudáveis (imagens 1 e 2) que constituem a BHR são constituídas por células endoteliais e pericitos e desprovidas de células musculares lisas e de tecido elástico⁽⁷⁾. O achado histológico clássico na RD precoce é a perda dos pericitos, o que origina microaneurismas⁽⁷⁾.

A disfunção endotelial com consequente perda da BHR resulta da abertura das JA⁽⁷⁾. As proteínas envolvidas na função dessas junções são as proteínas zónula ocludens 1 (ZO-1), ocludina e claudina⁽⁷⁾. Estudos sugerem que os altos níveis de glicose inibam a expressão de ZO-1 ou alteram a distribuição da ocludina, o VEGF aumente a produção de óxido nítrico, a fosforilação da ZO-1 e da ocludina, levando à destruição da BHR^(7, 19).

Na RD os mecanismos reguladores da angiogênese estão comprometidos, o que leva a uma divisão celular endotelial excessiva, ocorrendo NV a partir de vasos preexistentes, o que na retina pode culminar em perda de visão⁽⁷⁾. O VEGF, além de alterar a permeabilidade vascular atuando nas JA, estimula a proliferação das células endoteliais⁽¹⁹⁾. O VEGF-A estimula a divisão e sobrevivência endotelial⁽¹⁶⁾, a permeabilidade vascular através da fenestração do endotélio, ativação do óxido nítrico (ON) sintetase endotelial e sua formação, a degradação da matriz extracelular através da expressão do fator ativador do plasminogênio uroquinase, das collagenases e das metaloproteinases da matriz⁽³⁰⁾, e a expressão nas células endoteliais de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), permitindo a migração celular através de integrinas, levando à formação de novas arteríolas⁽¹⁹⁾. Como não existe integridade estrutural nesses vasos, há tendência para extravasamento de fluido com edema retiniano e perda

progressiva da visão⁽⁷⁾. Os vasos anormais estão muitas vezes associados a uma membrana fibrovascular que pode aderir à retina e à face posterior do hialóide, promovendo a formação de membranas epirretinianas, tração vítreo-retiniana, edema retiniano, rasgaduras retinianas e potencialmente hemorragia vítrea ou descolamento de retina⁽⁷⁾.

O mecanismo fisiológico do sorbitol consiste num conjunto de reações que convertem a glicose em frutose através das enzimas aldose redutase e sorbitol desidrogenase⁽⁷⁾. Primeiro a glicose é reduzida a sorbitol e depois oxidada a frutose⁽⁷⁾. Como a última reação ocorre muito lentamente, o sorbitol pode atingir concentrações tóxicas que leva ao stress oxidativo, espessamento da membrana, alteração da atividade da Na⁺/K⁺ ATPase, disfunção do metabolismo fosfatidilinositol, aumento da produção de prostaglandinas e alteração da atividade da proteína C quinase (CPK)⁽⁵⁾ que por sua vez medeia a atividade VEGF, regula a permeabilidade vascular e aumenta a acumulação de sorbitol⁽³¹⁾.

A acumulação de produtos finais de glicosilação resulta da combinação irreversível do excesso de glicose com aminoácidos livres ou proteínas plasmáticas/teciduais, que ao ligarem-se com o recetor vão originar espécies reativas de oxigénio, levando a inflamação vascular⁽³²⁾.

Os microtrombos capilares aumentam a permeabilidade capilar, perda da integridade endotelial, isquemia e libertação do VEGF, IGF-1, PDGF e fator de crescimento dos fibroblastos⁽¹⁷⁾.

A imagem 3 retrata os mecanismos neurovasculares na patogénese da RD.

Papel do VEGF na fisiopatologia da RD

A retina é um sistema multicelular organizado para a conversão eficiente da luz em sinais elétricos para a perceção visual⁽²⁸⁾. Para tal, é necessário um fornecimento de nutrientes e oxigénio extremamente adequadas através da vasculatura. Os vasos sanguíneos podem desenvolver-se através da vasculogénese ou da angiogénese. A Vasculogénese é a formação vascular *de novo* através da agregação dos percursores celulares endoteliais, independente da hipóxia⁽³³⁾, enquanto a angiogénese ocorre em vasos pré-existentes através da proliferação das células endoteliais vasculares por fatores de crescimento⁽⁸⁾, produzidos em resposta à hipóxia⁽³³⁾. Como resultado final, cada célula é suportada por uma rede capilar com integridade estrutural, que lhe permita receber nutrientes e oxigénio necessários e eliminar produtos celulares. A angiogénese fisiológica é necessária para o crescimento, manutenção e reparação⁽⁸⁾.

Os fatores de crescimento são uma categoria de moléculas endógenas que promovem a proliferação e/ou diferenciação celular, entre outras funções. A maioria dos fatores de crescimento liga-se à heparina e ao sulfato de heparano existente na superfície celular e na matriz

extracelular⁽³⁴⁾. Esta molécula estabiliza o fator de crescimento, prolonga a sua semivida e facilita a sua ligação a recetores de alta afinidade específicos em células endoteliais e musculares lisas, matriz extracelular, pericitos e macrófagos⁽³⁴⁾.

Dentro dos vários fatores de crescimento, o grupo do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é o mais importante no controle da angiogénese⁽⁶⁾, da vasculogénese⁽¹⁹⁾ e da permeabilidade vascular^(8, 9), sendo produzido primariamente pelas células do EPR, pericitos, astrócitos, células de Müller, células gliais e células endoteliais^(6, 19). A família VEGF é constituída pelo VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e pelo fator de crescimento da placenta (PLGF)^(6, 19). O VEGF-A tem várias isoformas devido ao *splicing* alternativo do gene *Vegfa*, sendo que a isoforma 165 é a mais predominante⁽⁶⁾ e importante na NV⁽¹⁹⁾.

O aumento da transcrição do gene VEGF é mediado pelo fator de transcrição induzido pela hipóxia (HIF- α)^(2, 6, 10, 19), que se liga ao gene *Vegfa* e inicia a transcrição⁽²⁸⁾. A hipóxia estabiliza o ARN mensageiro do VEGF e diminui a sua degradação, levando ao aumento da sua concentração⁽¹⁹⁾. A proteína reguladora de oxigénio 150 (ORP 150), que também é regulada pela hipóxia, é responsável pela transferência do VEGF do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi⁽¹⁹⁾. O aumento da expressão de VEGF ainda pode ser influenciado pelo fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β)⁽²⁾, expressão do gene p53, PDGF, IL-1 β , TNF- α e IL-6⁽²⁸⁾.

O VEGF atua através de recetores tirosina quinase⁽¹⁹⁾ de alta afinidade, designados por VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR)⁽¹⁹⁾ e VEGFR-3, expressos quase exclusivamente em células endoteliais. São caracterizados por sete domínios imunoglobulina-like na região extracelular, um domínio transmembranar hidrofóbico, e um domínio tirosina quinase intracelular⁽¹⁹⁾. Quando a molécula de VEGF se liga ao domínio extracelular do recetor, a porção intracelular fosforila os resíduos de aminoácidos da tirosina, ativando a via intracelular da proteína C quinase⁽¹⁹⁾, sendo que o VEGFR-2 é o principal recetor e medeia quase todas as respostas do VEGF-A⁽¹⁹⁾.

In vivo o VEGF é das citocinas presentes em maiores concentrações no humor aquoso de olhos com retinopatia diabética, e os fármacos anti-VEGF têm se revelado extremamente eficazes na resolução do edema macular diabético e na inibição da neovascularização dos tecidos intra-oculares.

Classificação

É essencial avaliar a presença/ausência de neovascularização (NV) e a gravidade das alterações microvasculares da retina através da fundoscopia⁽⁷⁾. Se a NV não estiver presente podemos classificar a RD em Não Proliferativa (RDNP) (imagem 4), caso esteja presente em RD Proliferativa (RDP). A estratificação da gravidade da RDNP em ligeira, moderada, grave ou pré-proliferativa, prediz o risco de progressão para RD Proliferativa, o que influencia a frequência das avaliações e a estratégia terapêutica⁽⁷⁾. A RDP também pode ser estratificada segundo a gravidade em precoce, alto risco ou grave, tendo em conta a localização e dimensões da NV⁽⁷⁾ (quadros 2 e 3 em Anexo)⁽¹²⁾.

O aparecimento dos primeiros sinais clínicos da RD deve-se à oclusão isolada de capilares com formação de microaneurismas, hemorragias retinianas (pontuadas / em borrão / em chama), exsudados duros, exsudados algodonosos, anomalias microvasculares intraretinianas (IRMA), EMD e NV⁽³⁵⁾.

As IRMA ocorrem no seguimento de uma oclusão extensa entre a rede arterial e venosa com dilatação dos capilares remanescentes, e aparecimento de anomalias microvasculares tortuosas espiculadas, EM e exsudados⁽³⁵⁾.

O EMD é a principal complicação ameaçadora de visão na RD^(8, 10) e a causa mais comum de perda de visão em doentes com RDNP, podendo ocorrer em qualquer estadio de RD⁽¹⁰⁾. É definido como um espessamento e subsequente distorção e disfunção da região macular da retina, resultado das alterações microvasculares que comprometem a BHR ou da hipóxia^(7, 35). O primeiro caso leva a extravasamento e acumulação de constituintes plasmáticos (edema extracelular) e o segundo a acumulação de fluidos em cada célula da retina (edema intracelular ou citotóxico)⁽³⁶⁾, sendo que ambos ocorrem devido a isquemia⁽³⁵⁾. O EM pode ser visualizado por fundoscopia estereoscópica, angiografia por fluorescência e tomografia de coerência ótica (OCT), permitindo esta última técnica a sua quantificação e observação quase histológica *in vivo* das camadas da retina afetadas⁽¹⁰⁾ (imagens 6 e 7).

Tratamento

O tratamento da RD requer uma intervenção multidisciplinar. Para além do adequado controlo dos seus fatores de risco, inclui a fotocoagulação retiniana, a administração intravítrea de corticosteroides e inibidores do VEGF (anti-VEGF) e a vitrectomia⁽²⁰⁾.

Tratamento da RDNP

O objetivo do tratamento é reduzir o estímulo para a NV da retina através da fotocoagulação retiniana (LASER) em grelha ou pan-retiniana (PRP)⁽²⁰⁾. Os objetivos da fotocoagulação variam consoante o estadio e o tipo de lesões apresentadas, podendo ser utilizada para ocluir microaneurismas que originam edema retiniano ou para estimular o epitélio pigmentar da retina em áreas isquémicas localizadas. Os efeitos colaterais possíveis da fotocoagulação LASER são dor, hemovítreo, NV corioideia secundária, queimadura macular, EM, queimadura da córnea, glaucoma e fibrose retiniana^(10, 19, 37).

Tratamento da RDP

O objetivo primário do tratamento inclui a preservação da visão residual, redução da taxa de progressão e reparação das lesões quando possível.

A PRP é o tratamento de 1ª linha nos doentes com RDP de alto risco e grave, sendo os benefícios desta intervenção superiores aos danos gerados (perda irreversível de campo visual periférico, nictalopia, risco acrescido de EM)⁽⁷⁾.

A vitrectomia é recomendada quando a RDP progride com hemovítreo, descolamento da retina com perda de visão, membrana epirretiniana com distorção da arquitetura macular ou outras situações que impeçam o tratamento LASER adequado⁽¹⁸⁾, permitindo assim aliviar a tração vítreo-retiniana e realizar ablação da retina isquémica⁽¹⁹⁾.

Os anti-VEGF podem ser úteis como terapia adjuvante da PRP e/ou vitrectomia em casos selecionados de RDP, diminuindo transitoriamente a NV do disco ótico, da retina e da íris e a permeabilidade vascular⁽³⁸⁾. No entanto, permanecem um tratamento *off-label* para esta indicação terapêutica e condicionam um risco acrescido de descolamento de retina tracional nestes casos.

Os corticosteroides intravítreos, como o acetonido de triamcinolona, mostraram reduzir a NV mas estão associados a aumento frequente de pressão intraocular, formação de cataratas⁽¹⁰⁾ e endoftalmite pelo que também raramente são utilizados para o tratamento deste tipo de retinopatia diabética. A imagem 5 mostra o efeito do tratamento com fotocoagulação da retina.

Tratamento do EMD

Tratamento anti-VEGF

O tratamento anti-VEGF é atualmente recomendado como primeira linha em detrimento da fotocoagulação e dos corticosteroides intravítreos, sendo a opção terapêutica que melhor permite preservar e até mesmo recuperar acuidade visual numa percentagem considerável de casos^(2, 10, 39). Uma meta-análise concluiu que os anti-VEGF aumentavam a probabilidade de ganhar três ou mais linhas de visão e diminuía o risco de perder mais de três linhas⁽⁴⁰⁾. Os anti-VEGF são administrados através de injeções intravítreas e não mostraram diferença significativa nos eventos tromboembólicos arteriais e na mortalidade⁽¹⁰⁾, quando comparados com placebo ou PRP no tratamento do EMD⁽⁸⁾ e revelaram menos efeitos laterais quando comparados com a injeção intravítrea de corticosteroides⁽²⁰⁾.

Os anticorpos anti-VEGF são um subtipo desta modalidade terapêutica e são os principais fármacos usados no tratamento do EMD⁽³⁹⁾. Dentro deste grupo de fármacos estão atualmente em uso clínico o Ranibizumab e o Bevacizumab.

Ranibizumab

É um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga ao VEGF-A e inibe todas as suas isoformas^(4-6, 8). Foi desenhado para o uso intraocular devido à sua boa penetração na retina^(6, 8, 19), reduzindo a permeabilidade vascular e a angiogénese^(6, 8). Em 2006 foi aprovado pela US Food and Drug Administration (USFDA) para o tratamento da degeneração neovascular da mácula associada à idade e em 2012 para o EMD^(4, 13). Está indicado no EMD do centro macular quando a acuidade visual é inferior a 20/30⁽¹⁰⁾ e o Appraisal Consultation Document (ACD) recomenda o uso de Ranibizumab quando a espessura retiniana macular é superior a 400µm⁽⁴¹⁾. As concentrações séricas de Ranibizumab são 90.000 vezes inferiores às concentrações vítreas, o que indica baixa exposição sistémica ao fármaco^(6, 8).

O estudo READ-2⁽⁴²⁾ comparou a eficácia de 0.5mg em monoterapia (grupo 1) com a fotocoagulação em monoterapia (grupo 2) e com a associação dos dois (grupo 3) durante um período de 2 anos. O número médio de letras ganhas foi de 7.7, 5.1 e 6.8 e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi 24%, 18% e 26%, respetivamente (quadro 4.1).

O estudo RESOLVE⁽⁴³⁾ testou a eficácia das doses de 0.3mg e 0.5mg, podendo aumentar as doses quando encontrados critérios clínicos, e do placebo durante 1 ano. O número médio de letras ganhas foi de 7.8 e -0.1 e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi 32.4%

e 10.2%, respetivamente (quadro 4.1). Devido à necessidade recorrente de aumentar as doses dos fármacos, houve sobreposição dos tratamentos de modo que a discussão é feita como se houvesse só um grupo de Ranibizumab, sendo que as injeções de 0.5mg eram o tratamento mais representativo. Deste modo não foi possível comparar a eficácia relativa de cada dose.

O estudo RESTORE⁽⁴⁴⁾ comparou 3 métodos de tratamento durante um período de 1 ano: 0.5mg em monoterapia (grupo 1) ou associada a fotocoagulação (grupo 2) e fotocoagulação em monoterapia (grupo 3). O número médio de letras ganhas foi de 6.1, 5.9 e 0.8 e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi 22.6%, 22.9% e 8.2%, respetivamente (quadro 4.1). O Ranibizumab em monoterapia ou em associação foram superiores à fotocoagulação em monoterapia.

Os estudos RIDE e RISE⁽⁴⁵⁾ avaliaram a eficácia e segurança do fármaco durante 3 anos através da injeção mensal de 0.5mg (grupo 1), 0.3mg (grupo 2) e placebo (grupo 3). Os doentes placebo durante o terceiro ano mudaram para o grupo de 0.5mg (grupo 3). O número médio de letras ganhas foi de 11.1, 10.6 e 2.8 e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi de 40.2/41.6%, 36.8/51.2% e 19.2/22%, respetivamente (quadro 4.2). Através dos resultados obtidos pelos estudos (quadro 4.2), concluiu-se que a eficácia foi semelhante entre as doses de 0.3mg e 0.5mg e que a dose de 0.3mg estava associada a menor risco de complicações relacionadas com a supressão sistémica do VEGF (quadro 4.4). Deste modo a dose recomendada foi a de 0.3mg.

O estudo DRCR.net⁽⁴⁶⁾ analisou a eficácia do tratamento de 0.5mg associado a fotocoagulação imediata (grupo 1), a associação de 0.5mg associado a fotocoagulação diferida (grupo 2), 4mg de triamcinolona associado a fotocoagulação (grupo 3) e a injeção placebo associado a fotocoagulação (grupo 4) no período de 1 ano. O número médio de letras ganhas foi de 9, 9, 4 e 3 e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi de 30%, 28%, 21% e 15%, respetivamente (quadro 4.3).

Bevacizumab

O Bevacizumab é um anticorpo monoclonal com especificidade para todas as isoformas do VEGF-A^(2, 4, 19), evitando que o VEGF se ligue ao seu recetor⁽⁵⁾. Apesar de nunca ter sido submetida a sua aprovação para o uso nas doenças oculares, tem sido usado de forma *off label*^(4, 13) no tratamento do EMD, EM secundário a oclusões venosas retinianas, DMI e RDP.

No estudo BOLT⁽⁴⁷⁾ foi avaliada a terapêutica com 1.25mg de Bevacizumab intravítreo a cada 6 semanas e a fotocoagulação a cada 4 meses, no período de 1 ano. O número médio de letras

ganhas foi de 8 e -0.5 e a diminuição da espessura macular foi de 126 µm e 63 µm, respetivamente (quadro 5). A probabilidade de ganhar mais de 10 letras foi 5.1 vezes superior no grupo Bevacizumab.

O grupo PACORES⁽⁴⁸⁾ avaliou a resposta anatómica e a acuidade visual após a injeção de 1.25mg ou 2.5mg de Bevacizumab durante 12 meses. No final do tratamento a acuidade visual foi avaliada segundo o *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution* (logMAR), não tendo sido encontrada diferença significativa entre as duas doses. A acuidade visual melhorou de logMAR 0.97 (20/190) para logMAR 0.58 (20/76) e a espessura macular diminuiu 151 µm em ambos os grupos (quadro 5).

Ahmadieh et al⁽⁴⁹⁾ comparou, durante 2 anos, 3 grupos com a fotocoagulação macular: 3 injeções consecutivas de 1.25mg de Bevacizumab em intervalos de 6 semanas (grupo 1), injeções placebo (grupo 2) e a associação de 1.25mg de Bevacizumab com 2mg de triamcinolona na primeira injeção (grupo 3). A acuidade visual melhorou logMAR 0.28 no grupo 1 e logMAR 0.19 no grupo 3 e a espessura macular diminuiu 91 µm no grupo 1 e 57 µm no grupo 3 (quadro 5). Não houve diferença estatisticamente significativa no ganho da acuidade visual entre os grupos 1 e 3.

Aflibercept

É uma proteína de fusão recombinante humana que funciona como um recetor que se liga a todas as isoformas de VEGF-A e ao PLGF^(2, 19), evitando que se liguem e ativem os recetores celulares, inibindo a proliferação das células endoteliais da retina e a migração das mesmas e permitindo o reaparecimento da proteína claudina-1 das JA⁽¹⁶⁾. A duração do seu efeito terapêutico intravítreo é também superior à do Ranibizumab e Bevacizumab, reduzindo o número de injeções anuais necessárias para controlar o edema macular comparativamente com estes fármacos^(4, 41, 50).

Stewart et al⁽⁵¹⁾ demonstrou que a sua atividade 79 dias após uma dose de 1.15mg tinha atividade comparável ao Ranibizumab após 30 dias, tornando-se mais vantajoso pela cronicidade do EMD e pelo menor número de injeções necessárias em relação aos outros anti-VEGF.

O estudo DA VINCI⁽⁵²⁾ comparou diferentes doses e diferentes regimes terapêuticos com a fotocoagulação LASER. Foram criados 5 grupos terapêuticos: 0.5mg a cada 4 semanas (grupo 1), 2mg a cada 4 semanas (grupo 2), 2mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais (grupo 3), 2mg sempre que necessário após 3 doses iniciais mensais (grupo 4) e fotocoagulação LASER (grupo 5), durante um período de 52 semanas. Foi demonstrada a superioridade estatística do fármaco na melhoria da acuidade visual e na capacidade de diminuição da espessura retina, quando comparado com a fotocoagulação. O ganho médio de letras foi 11, 13.1, 9.7, 12 e -1.3, a

diminuição da espessura macular foi de 165.4 µm, 227.4 µm, 187.8 µm, 180.3 µm e 58.4 µm e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi de 40.9%, 45.5%, 23.8%, 42.2% e 11.4%, respetivamente (quadro 6).

Finalmente, os estudos VIVID e VISTA⁽⁵³⁾ comparou a eficácia entre 2mg mensais (grupo 1), 2mg a cada 2 meses após 5 doses iniciais mensais (grupo 2) e com a fotocoagulação (grupo 3) durante 52 semanas. O ganho médio de letras foi 10.5/12.5, 10.7/10.7 e 1.2/0.2, a diminuição da espessura macular foi de 195/185.9 µm, 192.4/183.1 µm e 66.2/73.3 µm e a percentagem de indivíduos com ganho superior a 15 letras foi de 32.4/41.6%, 33.3/31.1% e 9.1/7.8%, respetivamente (quadro 6).

Recentemente, um ensaio clínico randomizado⁽⁵⁴⁾ comparou Aflibercept, Bevacizumab e Ranibizumab no tratamento do EMD e concluiu que a eficácia do fármaco vai depender da acuidade visual de base. Quando a acuidade visual tem pontuação de 69-78, nenhum dos fármacos se mostrou significativamente superior no ganho de letras. Quando a pontuação é inferior a 69, o Aflibercept tem maior eficácia que os outros dois fármacos, tendo obtido um ganho médio de 18.9 letras em comparação com o ganho de 11.8 e 14.2 letras, respetivamente.

Outros tratamentos

A fotocoagulação retiniana LASER foi durante décadas considerada o tratamento *gold-standard* do EMD, sendo atualmente um tratamento de 2ª linha^(2, 19) dado que apenas estabiliza a acuidade visual e raramente a melhora⁽⁵⁾. Está indicada no EMD que não envolve o centro macular, no EMD que envolve a mácula associado a acuidade visual superior a 20/30⁽¹⁰⁾, e nos casos de impossibilidade de terapia com anti-VEGF⁽⁴¹⁾. Estudos mostraram que a intervenção atempada pode reduzir o risco de perda de visão moderada em 50%^(2, 4, 8). Contudo, 12% dos indivíduos continuaram com perda visual moderada⁽¹⁹⁾. O número de tratamentos necessários e os custos associados a esta terapêutica é vastamente inferior ao tratamento com anti-angiogénicos⁽⁵⁵⁾. Apesar da evidência atual não demonstrar benefício clínico da abordagem combinada entre anti-angiogénicos + LASER versus monoterapia com anti-angiogénicos e apesar do esquema ideal de tratamentos continuar debatível, a fotocoagulação continua a ser utilizada para esta indicação terapêutica⁽⁵⁵⁾.

As injeções intravítreas de corticosteroides são também frequentemente utilizadas. Os corticosteroides inibem a expressão do VEGF, a perda endotelial das JA e a produção de mediadores inflamatórios como o PDGF^(19, 39, 41). No entanto, a médio prazo a sua eficácia clínica é inferior à dos anti-angiogénicos, exceto nos doentes pseudofáquicos⁽⁴¹⁾. Um estudo concluiu

que a percentagem de melhoria de pelo menos 5 letras no grupo de triamcinolona é de 56% e no grupo placebo é de 26%^(10, 41). O seu custo é significativamente inferior ao da terapêutica anti-angiogénica e existem dispositivos de libertação lenta implantáveis na câmara vítrea que permitem retratamentos menos frequentes do que com os anti-angiogénicos⁽⁴²⁾. Contudo a resposta ao tratamento é transitória, piorando ao longo do tempo mesmo com reinjecções^(10, 39) e levando ao aparecimento de efeitos adversos intra-oculares graves como catarata, glaucoma^(6, 10, 39), endoftalmite, hemovítreo e descolamento da retina⁽¹⁹⁾. Segundo outra investigação, a necessidade de cirurgia às cataratas no grupo tratado com fotocoagulação é de 31%, no grupo de 1mg de triamcinolona é de 46% e no grupo de 4mg é de 83%^(41, 56).

O tratamento com vitrectomia é reservado aos indivíduos com EMD refratário ao tratamento convencional, particularmente se associada a tração vitreomacular⁽⁴¹⁾.

Quando coexistem o EMD e NV, o tratamento inicial vai depender de diversos fatores como a idade do doente e a gravidade da retinopatia⁽⁴¹⁾. No doente jovem com formação ativa de novos vasos é recomendado o tratamento inicial com PRP⁽⁴¹⁾. Após este tratamento, a utilização de anti-VEGF vai permitir reduzir o EMD⁽⁴¹⁾.

Custo/Benefício

A análise do custo-benefício promove decisões que melhoram a eficiência dos sistemas de saúde, permitindo o investimento de recursos nos tratamentos que geram o maior benefício de saúde por unidade monetária gasta⁽⁵⁷⁾. As *guidelines* do *United Kingdom's Institute for Clinical Excellence* (NICE) têm exposto os dados existentes referentes à eficácia de cada tratamento (número de linhas de letras ganhas), com maior destaque para os tratamentos anti-VEGF, efeitos adversos e o gasto de cada um deles no tratamento do EMD.

Quando o tratamento anti-VEGF é comparado com a fotocoagulação há maior tendência de ganhar mais de 3 linhas de visão num ano (3.6x mais) e menor tendência de perder 3 ou mais linhas de visão (0.11x menos)⁽⁴⁰⁾. Observando o benefício absoluto, estima-se que 8 em 100 doentes com EMD podem ganhar mais de 3 linhas de visão com a fotocoagulação enquanto 28 poderão atingir esse objetivo com terapia anti-VEGF⁽⁴⁰⁾. Para atingir este resultado, 7 a 9 injeções foram dadas no primeiro ano e 3 ou 4 no segundo ano⁽⁴⁰⁾. Uma meta-análise concluiu que os fármacos anti-VEGF não tinham diferença significativa em relação aos eventos adversos sistêmicos, eventos tromboembólicos e mortalidade global⁽⁴⁰⁾. Desse modo, os fármacos anti-VEGF fornecem maior benefício do que a fotocoagulação no tratamento do EMD⁽⁴⁰⁾. São necessários estudos de investigação adicionais para avaliar as diferenças entre os fármacos, eficácia no mundo real, e segurança em populações de alto risco, particularmente a de risco cardiovascular.

Dentro das opções de tratamento anti-VEGF, foi avaliado o custo-benefício entre Ranibizumab e o Bevacizumab, em terapia contínua ou diferida, no tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade⁽⁵⁸⁾. O regime contínuo foi definido como mensal e o descontinuo como quando necessário⁽⁵⁸⁾. O custo total em 2 anos foi cerca de 3002£ por paciente no tratamento diferido com Bevacizumab e 18.590£ por paciente com terapia contínua de Ranibizumab⁽⁵⁸⁾. Ranibizumab foi significativamente mais caro que o Bevacizumab para os regimes contínuos e diferidos, com diferença desprezível na qualidade de vida ajustada à idade (QALY) ganha⁽⁵⁸⁾. O regime contínuo de Ranibizumab só seria mais custo-efetivo que o Bevacizumab contínuo, se o orçamento limite fosse cerca de 3.5 milhões de libras por cada QALY ganho⁽⁵⁸⁾. Bevacizumab contínuo custa 30.220£ mais por QALY ganho do que o Bevacizumab descontinuo⁽⁵⁸⁾. No entanto, se o sistema nacional de saúde estiver disposto a pagar 20.000£ por cada QALY ganho, há uma probabilidade de 37% de o Bevacizumab contínuo ser mais custo-efetivo que o Bevacizumab descontinuo⁽⁵⁸⁾.

A análise do NICE conclui que o Ranibizumab não é mais custo-efetivo do que o Bevacizumab, sendo substancialmente mais caro e não tendo diferença significativa no ganho de QALY⁽⁵⁸⁾. O Bevacizumab diferido é provavelmente o mais custo-efetivo das 4 estratégias terapêuticas, apesar de haver 37% de probabilidade de o Bevacizumab continuo ser o mais custo-eficaz⁽⁵⁸⁾.

Outra análise indicou que os inibidores do VEGF combinado ou não com o tratamento LASER oferecia benefícios de saúde importantes com custo-benefício favorável, custando menos por cada QALY ganho, em comparação com outras terapias aceites para o tratamento do EMD⁽⁵⁵⁾.

William Smiddy concluiu que para os doentes com acuidade visual igual ou superior a 20/32, o único tratamento custo-efetivo para o EMD era a fotocoagulação⁽⁵⁹⁾. Outros estudos concluíram que o tratamento com fotocoagulação nestes doentes custava cerca de 1.758\$ por ano, havendo poupança de cerca de 92% em relação à terapia anti-VEGF⁽⁵⁹⁾.

Dewan et al afirmou que triamcinolona intravítrea, com ou sem fotocoagulação, oferecia 85-88% de poupança em relação ao Ranibizumab mas acarretava consequências oculares graves decorrentes do uso de corticosteroides⁽⁵⁹⁾.

Não foram ainda publicadas análises de custo benefício que comparem as opções mais recentes no tratamento do EMD, nomeadamente o Aflibercept e os dispositivos intravítreos de libertação prolongada com corticoides.

Conclusão

A Retinopatia Diabética é uma das principais causas de perda de visão em idade adulta nos países desenvolvidos, estimando-se que haja cerca de 250.000 portugueses com esta patologia.

Nestes doentes a principal causa de perda de visão é o edema macular diabético. Durante décadas o tratamento LASER das áreas da retina afetadas foi considerado o tratamento *gold-standard* desta complicação, permitindo a preservação da acuidade visual (mas não a sua melhoria) em cerca de 50% dos doentes tratados. Na última década, graças a uma melhor compreensão da fisiopatologia da retinopatia diabética e ao aparecimento de agentes biológicos altamente seletivos surgiu uma opção terapêutica dirigida à fisiopatologia do edema macular diabético que permite melhorar a acuidade visual e não apenas estabilizá-la. Múltiplos estudos publicados ao longo dos últimos 10 anos têm estabelecido o uso intravítreo de inibidores do VEGF como a primeira linha terapêutica do EMD, documentando o seu bom perfil de segurança e a sua superioridade por oposição a outros tratamentos.

Neste momento existem vários agentes anti-VEGF disponíveis no mercado para utilização no edema macular, dois dos quais (Ranibizumab e Aflibercept) foram desenvolvidos especificamente para uso intra-ocular e estão aprovados para utilização nesta patologia. O Bevacizumab foi desenvolvido para uso sistémico em outras patologias e nunca foi submetido para aprovação nesta patologia e para uso intra-ocular, embora a literatura publicada suporte a sua eficácia e bom perfil de segurança. As diferenças entre indicações terapêuticas, dosagens e frequência de administração entre os diferentes estudos dificultam a sua comparação e o *pooling* de dados. Existem também poucos estudos com elevado nível de evidência que comparem a eficácia, segurança e custo-benefício de cada um destes agentes para que se possam gerar *guidelines* definitivas. Não parece, no entanto, haver benefício visual a curto e médio prazo na utilização conjunta de anti-VEGF e fotocoagulação LASER no tratamento do edema macular diabético.

Os custos elevados destes agentes considerados terapêuticas inovadoras, o elevado número de doentes com indicação terapêutica, e a ausência de informação sobre o impacto socioeconómico da perda visual associada ao edema macular diabético em Portugal, tornam essencial o estudo e discussão aprofundada deste tema e em particular da realidade portuguesa.

Bibliografia

1. Power A. Diabetes Mellitus. Harrison's Principle of Internal Medicine. USA: The McGraw-Hill Companies; 2010.
2. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. Current diabetes reports. 2014;14(8):1-10.
3. Gardete Correia L, BoavidaJM FdAJ, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, Duarte R, et al. Diabetes: Factos e números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2013.
4. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. Journal of immunology research. 2014;2014.
5. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PloS one. 2014;9(7):e102309.
6. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Clinical interventions in aging. 2013;8:467.
7. NC S, J A. Retinal Vasculopathies: Diabetic Retinopathy. The retina and its disorders Academic Press; 2011. p. 781-8.
8. Triantafylla M, Massa HF, Dardabounis D, Gatzoufas Z, Kozobolis V, Ioannakis K, et al. Ranibizumab for the treatment of degenerative ocular conditions. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2014;8:1187.
9. Cheema HR, Al Habash A, Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema. International journal of ophthalmology. 2014;7(2):251.
10. Mitchell P, Wong TY, Group DMETGW. Management paradigms for diabetic macular edema. American journal of ophthalmology. 2014;157(3):505-13. e8.
11. Bhavsar A. Diabetic Retinopathy - Epidemiology www.medscape.com2014 [cited 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#a0156>.
12. Figueira J, Gonçalves L, Henriques J. Retinopatia diabética guidelines. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. 2009.
13. Kiss S, Liu Y, Brown J, Holekamp NM, Almony A, Campbell J, et al. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2014;8:1611.

14. Bhavsar A. Diabetic Retinopathy - Etiology www.medscape.com2014 [cited 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#aw2aab6b2b3aa>.
15. Bhavsar A. Diabetic Retinopathy - Background www.medscape.com2014 [cited 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#a0101>.
16. Deissler HL, Lang GK, Lang GE. Capacity of aflibercept to counteract VEGF-stimulated abnormal behavior of retinal microvascular endothelial cells. *Experimental eye research*. 2014;122:20-31.
17. DK M. Diabetic retinopathy: Pathogenesis www.uptodate.com2014 [cited 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-pathogenesis?source=search_result&search=diabetic+retinopathy+pathogenesis&selectedTitle=1~94.
18. Ghanchi F, al e. Management of diabetes and retinopathy. *Diabetic Retinopathy Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists*; 2012. p. 42–53.
19. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *The open ophthalmology journal*. 2013;7:4.
20. Ghanchi F, al e. Management of diabetes retinopathy. *Diabetic Retinopathy Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists*; 2012. p. 82–95.
21. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2008;372(9647):1394-402.
22. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9647):1385-93.
23. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy: a systematic review. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(3):779-93.
24. DK M. Diabetic retinopathy: Screening www.uptodate.com2014 [cited 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-screening?source=search_result&search=diabetic+retinopathy+screening&selectedTitle=1~4.
25. O'hare J, Hopper A, Madhavan C, Charny M, Purewal T, Harney B, et al. Adding retinal photography to screening for diabetic retinopathy: a prospective study in primary care. *British Medical Journal*. 1996;312(7032):679-82.

26. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(suppl 1):s84-s7.
27. Cunha-Vaz J. Blood-Retinal Barrier. *The retina and its disorders* Academic Press; 2011. p. 44-50.
28. Kleinman M, Ambati J. Injury and Repair: Neovascularization. *The retina and its disorders* Academic Press; 2011. p. 346–53.
29. Hayreh S. Physiological Anatomy of the Retinal Vasculature. *The retina and its disorders* Academic Press; 2011. p. 653–60.
30. Yen W-C, Prudente RY, Corpuz MR, Negro-Vilar A, Lamph W. A selective retinoid X receptor agonist bexarotene (LGD1069, targretin) inhibits angiogenesis and metastasis in solid tumours. *British journal of cancer*. 2006;94(5):654-60.
31. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859-66.
32. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43(6):836-41.
33. Chan-Ling T. Development of the Retinal Vasculature. *The retina and its disorders* Elsevier/Academic Press, San Diego, California. 2011:186-97.
34. Kuo C. Overview of angiogenesis inhibitors [www.uptodate.com2015](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors?source=search_result&search=overview+angiogenic+ini&selectedTitle=1~150) [cited 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors?source=search_result&search=overview+angiogenic+ini&selectedTitle=1~150.
35. Ghanchi F, al e. Clinical features of diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists*; 2012. p. 54–63.
36. RN F, I G. Macular Edema. *The retina and its disorders* Academic Press; 2011. p. 426–37.
37. Ghanchi F, al e. Retinal lasers. *Diabetic Retinopathy Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists*; 2012. p. 71–81.
38. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(6):502-8.
39. Stein JD, Newman-Casey PA, Kim DD, Nwanyanwu KH, Johnson MW, Hutton DW. Cost-effectiveness of various interventions for newly diagnosed diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1835-42.

40. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. The Cochrane Library. 2014.
41. Ghanchi F, al e. Management of diabetic maculopathy. Diabetic Retinopathy Guidelines: The Royal College of Ophthalmologists; 2012. p. 96–117.
42. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology. 2010;117(11):2146-51.
43. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study) A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes care. 2010;33(11):2399-405.
44. Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, et al. The RESTORE Study. Ophthalmology. 2011;118(4):615-25.
45. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2013;120(10).
46. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010;117(6):1064-77. e35.
47. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study): 12-month data: report 2. Ophthalmology. 2010;117(6):1078-86. e2.
48. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;247(6):735-43.
49. Shoeibi N, Ahmadi H, Entezari M, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: long-term results of a clinical trial. Journal of ophthalmic & vision research. 2013;8(2):99.

50. Klettner A, Recber M, Roider J. Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252(10):1593-8.
51. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(5):667-8.
52. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-65.
53. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
54. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*. 2015;372(13):1193.
55. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Annals of internal medicine*. 2014;160(1):18-29.
56. EDEMA M. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-51.
57. Wailoo A, Roberts J, Brazier J, McCabe C. Efficiency, equity, and NICE clinical guidelines: Clinical guidelines need a broader view than just the clinical. *British Medical Journal*. 2004;328(7439):536.
58. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *British Medical Journal open*. 2014;4(7):e005094.
59. Weber A, Schachat A. The Economics of Anti-VEGF Treatment www.retinalphysician.com2014 [cited 2015]. Available from: <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=111132>.
60. Mi X-S, Yuan T-F, Ding Y, Zhong J-X, So K-F. Choosing preclinical study models of diabetic retinopathy: key problems for consideration. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:2311.

Anexos - Quadros

Quadro 1 – Fatores de Risco para Retinopatia Diabética.

Fatores de Risco para Retinopatia Diabética
Diabetes Mellitus 1 > 2
Tempo de evolução da Diabetes Mellitus
Mau controlo glicémico (HbA_{1c} > 6.5%)
Hipertensão Arterial Sistémica >140/90 mmHg em diabéticos >130/90 mmHg em diabéticos e com nefropatia
Dislipidémia
Nefropatia
Tabagismo
Etnia Hispanicos (36%) Afro-Americanos (29%) Não-Hispanicos brancos (22%)
Gravidez

Quadro 2 – Classificação da RDNP segundo as manifestações clínicas(12).

RDNP	RDNP ligeira	RDNP moderada	RDNP grave (> 1 pode-se considerar RDNP pré-proliferativa)
Manifestações clínicas	Apenas microaneurismas	Mais do que apenas microaneurismas mas menos do que RDNP grave	<ul style="list-style-type: none"> - Mais de 20 hemorragias intraretinianas em cada um dos 4 quadrantes e/ou - Anomalias venosas em dois ou mais quadrantes e/ou - Anomalias microvasculares intraretinianas em pelo menos um quadrante e/ou -Sem sinais de RDP

Quadro 3 - Classificação da RDP segundo as manifestações clínicas(12).

RDP	RDP precoce	RDP alto risco	RDP grave
Manifestações clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - NV do Disco Ótico (DO) mas com área <1/3 do diâmetro do DO -NV para além de 1 diâmetro do DO mas com área <1/2 do diâmetro do DO 	<ul style="list-style-type: none"> - NV do DO com área> 1/3 do diâmetro do DO -NV para além de 1 diâmetro do DO com área> 1/2 do diâmetro do DO - Critérios de baixo risco associados a pequeno hemovítreo ou sub hialoide. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemovítreo/ hemorragia sub hialoide - Rubeose da íris - Descolamento da retina tracional - Proliferação fibrovascular com/sem tração.

Quadro 4.1 – Sumário de testes clínicos do Ranibizumab no tratamento do edema macular diabético.

ESTUDO	READ-2 (2 anos)			RESOLVE (1 ano)		RESTORE (1 ano)		
	Grupo 1 0.5mg em monoterapia	Grupo 2 Fotocoagulação monoterapia	Grupo 3 Combinação grupo 1 e 2	Grupo 1 0.3mg/0.5mg	Grupo 2 Placebo	Grupo 1 0.5mg	Grupo 2 0.5mg + fotocoagulação	Grupo 3 Fotocoagulação monoterapia
Perda <15 letras (%indivíduos)	Não aplicável			97.1	79.6	99.1	96.6	91.8
Ganho > 15 letras (% indivíduos)	24	18	26	32.4	10.2	22.6	22.9	8.2
Ganho médio de letras	7.7	5.1	6.8	7.8	-0.1	6.1	5.9	0.8
Número médio de injeções aplicadas	5.3	4.4	2.9	10.2	8.9	7		
Observações				Não foi possível comparar a eficácia de cada dose		Ranibizumab em monoterapia ou em associação foram superiores à fotocoagulação em monoterapia		

Quadro 4.2 – Sumário de testes clínicos do Ranibizumab no tratamento do edema macular diabético. (Continuação)

ESTUDO	RISE (3 anos)			RIDE (3 ano)		
	Grupo 1 0.5mg em monoterapia	Grupo 2 0.3mg em monoterapia	Grupo 3 Placebo/0.5m g	Grupo 1 0.5mg	Grupo 2 0.3mg	Grupo 3 Placebo/0.5 mg
Perda <15 letras (%indivíduos)	97.6	99.2	91.3	96.1	96.8	92.3
Ganho > 15 letras (% indivíduos)	41.6	51.2	22	40.2	36.8	19.2
Ganho médio de letras	11.1	10.6	2.8	11.1	10.6	2.8
Número médio de injeções aplicadas	28.5	29.8	9.9	30.4	28	10

Quadro 4.3 – Sumário de testes clínicos do Ranibizumab no tratamento do edema macular diabético. *(Continuação)*

ESTUDO	DRCR.net (1 ano)			
	Grupo 1 0.5mg + fotocoagulação imediate	Grupo 2 0.5mg + fotocoagulação diferida	Grupo 3 4mg triamcinolona + fotocoagulação	Grupo 4 Injeção placebo + fotocoagulação
	98	98	92	92
	30	28	21	15
	9	9	4	3
Perda <15 letras (%indivíduos)				
Ganho > 15 letras (% indivíduos)				
Ganho médio de letras				
Número médio de injeções aplicadas	8	9	3	11

Quadro 4.4 – Percentagem de efeitos adversos ocorridos durante a aplicação de Ranibizumab nos estudos RIDE e RISE(45).

EFEITOS ADVERSOS (%)	ESTUDOS RIDE/RISE		
	0.5 mg	0.3 mg	Placebo
Eventos Tromboembólicos	10.4	10.8	7.2
Morte de origem vascular/desconhecida	3.6	3.6	2
Morte de origem não vascular	6.4	4.4	2.8
Acidente Vascular Cerebral	4.8	2	2.4

Quadro 5 - Sumário de testes clínicos do Bevacizumab no tratamento do edema macular diabético.

ESTUDO	BOLT (1 anos)		PACORES (1 ano)		Ahmadieh et al (2 ano)		
	Grupo 1 1.25mg em monoterapia a cada 6 semanas	Grupo 2 Fotocoagulação monoterapia a cada 4 meses	Grupo 1 1.25mg	Grupo 2 2.5mg	Grupo 1 1.25mg	Grupo 2 Placebo	Grupo 3 1.25mg + 2mg triamcinolona
Diminuição espessura macular (μm)	126	63	151		91		57
Ganho médio de acuidade visual	8 Letras	-0.5 Letras	logMAR 0.97 (20/190) para logMAR 0.58 (20/76)		LogMAR 0.28		logMAR 0.19
Número médio de injeções aplicadas	9		3				
Observações			Sem diferença significativa entre as doses		Sem diferença estatisticamente significativa na melhoria da acuidade visual entre os grupos 1 e 3		

Quadro 6 - Sumário de testes clínicos do Aflibercept no tratamento do edema macular diabético.

		DA VINCI (52 semanas)					VIVID/VISTA (52 semanas)		
ESTUDO		Grupo 1 0.5mg mensal	Grupo 2 2mg mensal	Grupo 3 2mg a cada 2 meses após 3 doses mensais	Grupo 4 2mg quando necessário após 3 doses mensais	Grupo 5 Fotocoagulação	Grupo 1 2mg mensais	Grupo 2 2mg a cada 2 meses	Grupo 3 Fotocoagulação monoterapia
	Ganho > 15 letras (% indivíduos)	40.9	45.5	23.8	42.2	11.4	32.4 / 41.6	33.3 / 31.1	9.1 / 7.8
	Diminuição espessura macular (µm)	165.4	227.4	187.8	180.3	58.4	195 / 185.9	192.4 / 183.1	66.2 / 73.3
	Ganho médio de letras	11	13.1	9.7	12	-1.3	10.5 / 12.5	10.7 / 10.7	1.2 / 0.2

Anexos – Imagens



Imagem 1 – Fotografia de fundo de olho de indivíduo saudável.



Imagem 2 – Angiografia da retina com fluoresceína do mesmo indivíduo da Imagem 1.

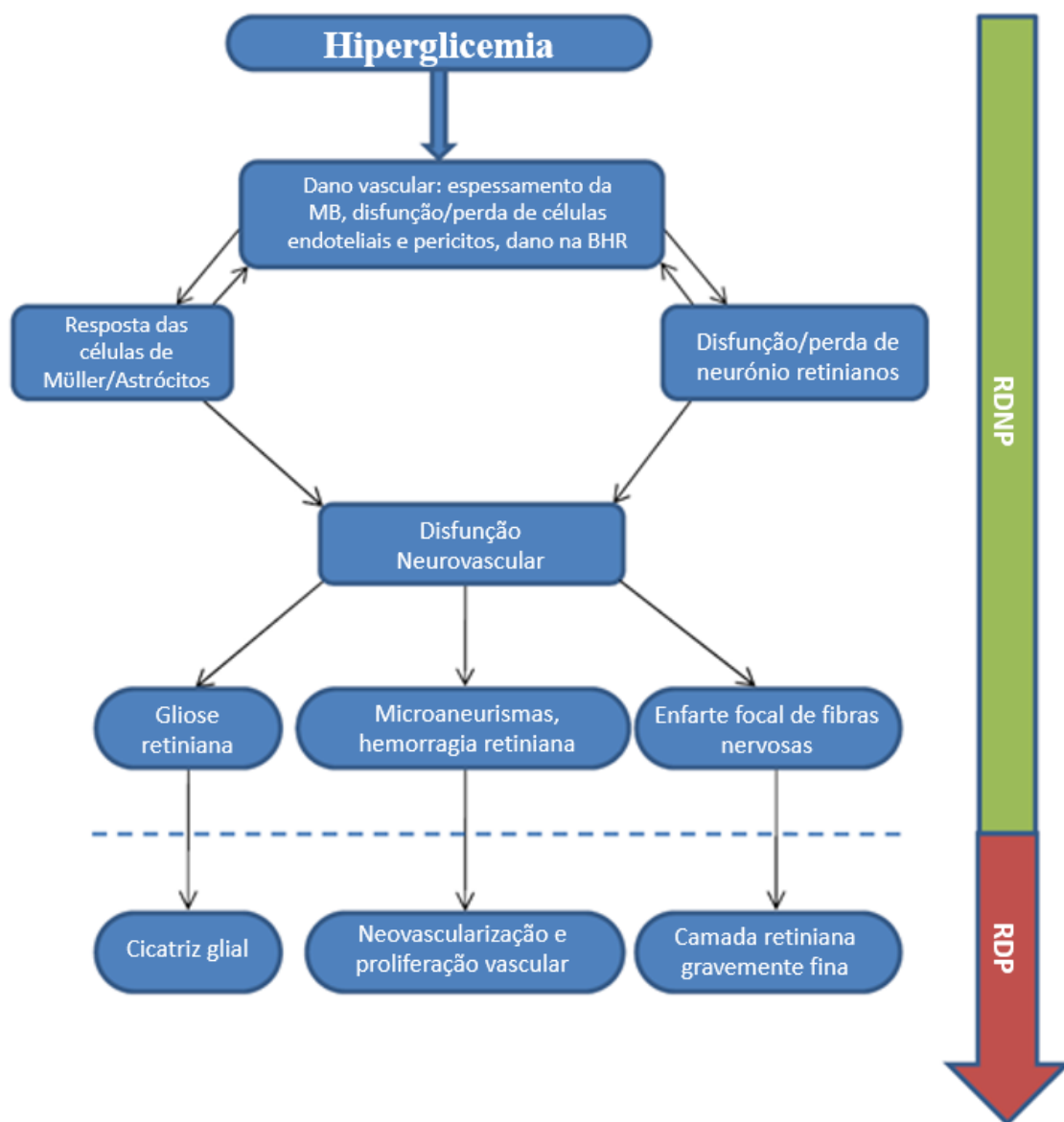


Imagem 3 – Mecanismo neurovascular na patogénia da RD(60). Adaptado de Mi, X., et al. (2014).

Abreviaturas: MB, membrana basal; BHR, barreira hemato-retiniana; RDNP, retinopatia diabética não proliferativa; RDP, retinopatia diabética proliferativa.

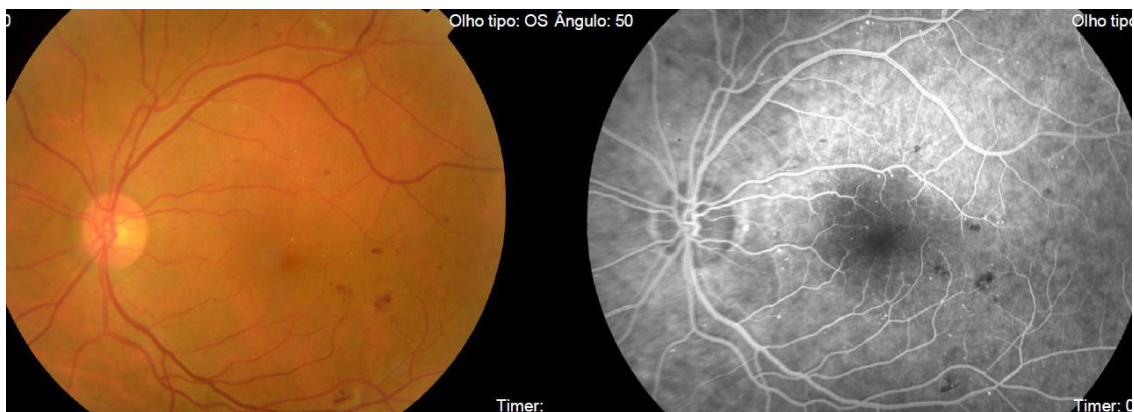


Imagem 4 – Apresentação da Retinopatia Diabética Não Proliferativa pela fotografia de fundo de olho (à esquerda) e por angiografia da retina com fluoresceína (à direita).

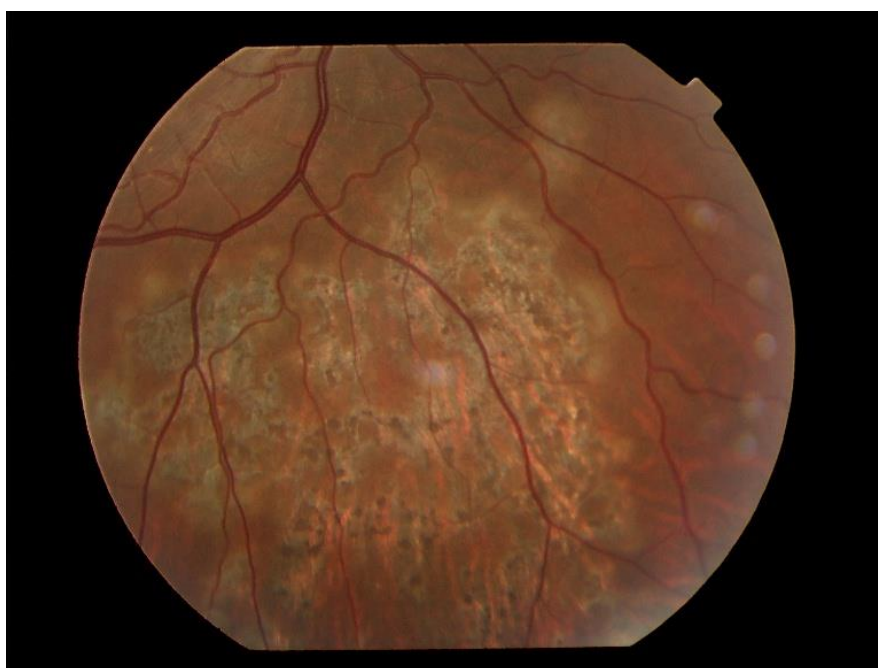


Imagem 5 – Área da retina após tratamento com fotocoagulação.

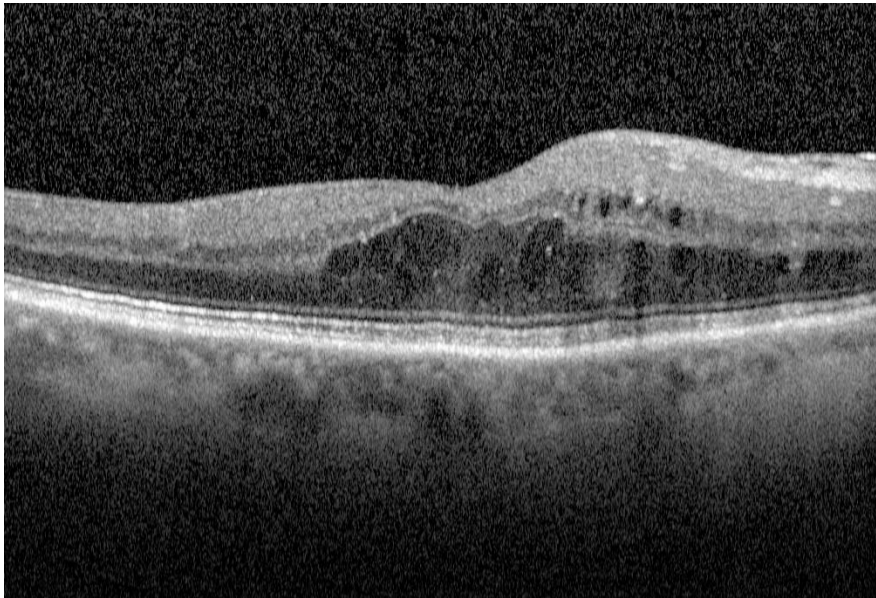


Imagem 6 – Espessamento macular identificada por tomografia de coerência ótica.

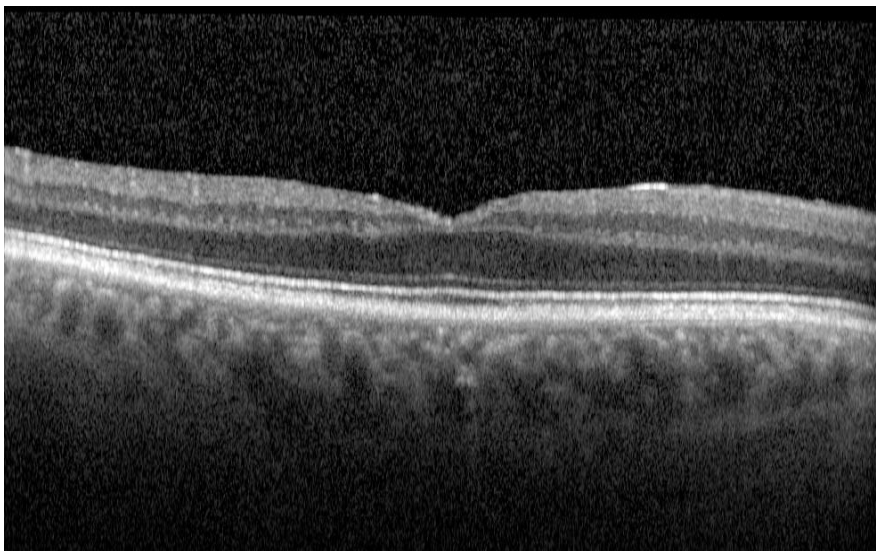


Imagem 7 – Diminuição da espessura macular, observada por tomografia de coerência ótica, após terapêutica anti-VEGF.